



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 50 647 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 199 50 647.7
㉔ Anmeldetag: 21. 10. 1999
㉕ Offenlegungstag: 26. 4. 2001

㉖ Int. Cl.⁷:
C 07 D 491/052
C 07 D 495/04
C 12 N 9/99
A 61 K 31/4188
// (C07D 491/052,
235:00,311:00)(C07D
495/04,235:00,335:00)

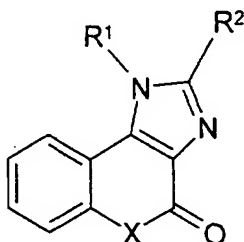
DE 199 50 647 A 1

㉗ Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

㉘ Erfinder:
Eggenweiler, Hans-Michael, Dr., 64331 Weiterstadt,
DE; Jonas, Rochus, Dr., 64291 Darmstadt, DE; Wolf,
Michael, Dr., 64297 Darmstadt, DE; Gassen,
Michael, Dr., 64347 Griesheim, DE; Pöschke, Oliver,
Dr., 65201 Wiesbaden, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ㉙ Imidazolderivate als Phosphodiesterase VII-Hemmer
㉚ Imidazolderivate der Formel I

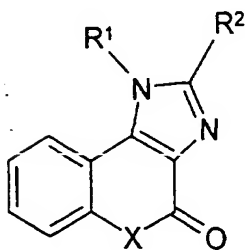


worin
R¹ H, A, Benzyl oder Phenyl,
R² H oder A,
X O oder S,
A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen
bedeuten,
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/
oder Solvate als Phosphodiesterase VII-Hemmer und de-
ren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels.

DE 199 50 647 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

R¹ H, A, Benzyl oder Phenyl,

R² H oder A,

X O oder S,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze und/oder Solvate als Phosphodiesterase-VII-Hemmer.

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z. B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Arteriosklerose und AIDS.

Benzopyranoimidazole sind z. B. beschrieben von M. Trkovnik et al. in Org. Prep. Proced. Int. (1987), 19(6), 450-5 oder von V. L. Savel'ev et al. in Khim.-Farm. Zh. (1983), 17(6), 697-700.

Benzothiopyranoimidazole kennt man z. B. von V. L. Savel'ev et al. aus Khim. Geterotsikl. Soedin. (1980), (4), 479-83.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

Insbesondere zeigen sie eine spezifische Inhibierung der "Rolipram insensitiven" cAMP-Phosphodiesterase (PDE VII).

Die biologische Aktivität der Verbindungen der Formel I kann nach Methoden bestimmt werden, wie sie z. B. von M. A. Giembycz et al. in Br. J. Pharmacol. (1996), 118, 1945-1958 beschrieben sind.

Die Affinität der Verbindungen für cAMP-Phosphodiesterase (PDE VII) wird durch die Ermittlung ihrer IC₅₀-Werte (Konzentration des Inhibitors, die benötigt wird, um eine 50%ige Inhibierung der Enzymaktivität zu erreichen) bestimmt.

Zur Durchführung der Bestimmungen wurden anstelle von T-Lymphozyten homogenisierte SK-N-SH-Neuroblastomazellen verwendet, zur PDE-III-Inhibierung wurde Cl-930 eingesetzt. Hierbei handelt es sich um einen selektiven PDE-III-Inhibitor (JA. Bristol et al., J. Med. Chem. 1984, 27(9), 1099-1101).

Die Verbindungen der Formel I können zur Behandlung von asthmatischen Erkrankungen eingesetzt werden.

Die antiasthmatische Wirkung kann z. B. analog der Methode von T. Olsson, Acta allergologica 26, 438-447 (1971),

bestimmt werden.

Da cAMP knochenabbauende Zellen hemmt und knochenbauende Zellen stimuliert (S. Kasugai et al., M 681 und K. Miyamoto, M 682, in Abstracts of the American Society for Bone and Mineral Research 18th Annual Meeting, 1996), können die Verbindungen der Formel I zur Behandlung von Osteoporose eingesetzt werden.

Die Verbindungen zeigen außerdem eine antagonistische Wirkung auf die Produktion von TNFα (Tumor-Nekrose-Faktor) und eignen sich daher zur Behandlung von allergischen und entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z. B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie und Sepsis.

Die antiinflammatorische Wirkung der Substanzen der Formel I und ihre Wirksamkeit zur Behandlung von z. B. Autoimmunerkrankungen, wie multipler Sklerose oder rheumatoide Arthritis, kann analog der Methoden von N. Sommer et al., Nature Medicine 1, 244-248 (1995) oder L. Sekut et al., Clin. Exp. Immunol. 100, 126-132 (1995) bestimmt werden.

Die Verbindungen können zur Behandlung von Kachexie eingesetzt werden. Die anti-kachektische Wirkung kann in TNF-abhängigen Modellen der Kachexie geprüft werden (P. Costelli et al., J. Clin. Invest. 95, 2367ff. (1995); J.M. Argiles et al., Med. Res. Rev. 17, 477ff. (1997)).

Die PDE-VII-Inhibitoren können auch das Wachstum von Tumorzellen hemmen und sind deshalb für die Tumorthérapie geeignet (für PDE-IV-Hemmer vgl. D. Marko et al., Cell Biochem. Biophys. 28, 75ff. (1998)).

Sie können weiterhin für die Therapie von Sepsis und zur Behandlung von Gedächtnisstörungen, Arteriosklerose, atopische Dermatitis und AIDS eingesetzt werden, ferner zur Behandlung T-Zellen-abhängiger Krankheiten (L. Li et al., Science, 1999, 283, 848-851).

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung von Phosphodiesterase-VII-Hemmern zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z. B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Arteriosklerose und AIDS.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe zur PDE-VII-Inhibierung in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden.

A bedeutet Alkyl mit 1-6 C-Atomen und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, Neopentyl, Isopentyl oder Hexyl. A bedeutet auch Cycloalkyl wie z. B. Cyclohexyl.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder

Schwefelsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z. B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens einen Phosphodiesterase-VII-Hemmer der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z. B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Arteriosklerose und AIDS.

Dabei werden die Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Die pharmazeutischen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vasceline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragées, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die in den nachstehenden Beispielen aufgeführten Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze und/oder Solvate als PDE-VII-Hemmer sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmun-

erkrankungen, wie z. B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Arteriosklerose und AIDS.

Beispiele

- 1-Phenyl-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
- 1-Benzyl-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
- 1-Cyclohexyl-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
- 1-Cyclopentyl-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
- 1-Butyl-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
- 1-Isopropyl-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
- 1-Propyl-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
- 1-Ethyl-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
- 1-Methyl-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
- [1]Benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
- 2-Methyl-[1]benzopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
- 1-Phenyl-[1]benzothiopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
- 1-Benzyl-[1]benzothiopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
- 1-Cyclohexyl-[1]benzothiopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
- 1-Cyclopentyl-[1]benzothiopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
- 1-Butyl-[1]benzothiopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
- 1-Isopropyl-[1]benzothiopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
- 1-Propyl-[1]benzothiopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
- 1-Ethyl-[1]benzothiopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
- 1-Methyl-[1]benzothiopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
- [1]Benzothiopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on,
- 2-Methyl-[1]benzothiopyrano[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A

Injektionsgläser

- Eine Lösung von 100 g eines Phosphodiesterase-VII-Hemmers der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B

Suppositorien

- Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Phosphodiesterase-VII-Hemmers der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C

Lösung

- Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Phosphodiesterase-VII-Hemmers der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

5

Beispiel D

Salbe

Man mischt 500 mg eines Phosphodiesterase-VII-Hemmers der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E

Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Phosphodiesterase-VII-Hemmer der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F

Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G

Kapseln

2 kg Phosphodiesterase-VII-Hemmer der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H

Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Phosphodiesterase-VII-Hemmer der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Beispiel I

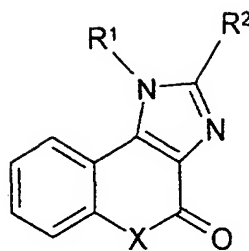
Inhalations-Spray

Man löst 14 g Phosphodiesterase-VII-Hemmer der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

6



worin

R¹ H, A, Benzyl oder Phenyl,R² H oder A,

X O oder S,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze und/oder Solvate als Phosphodiesterase-VII-Hemmer.

2. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem Phosphodiesterase-VII-Hemmer der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem seiner physiologisch unbedenklichen Salze und/oder eines seiner Solvate.

3. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z. B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Arteriosklerose und AIDS.

4. Verwendung von Phosphodiesterase-VII-Hemmern zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z. B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Arteriosklerose und AIDS.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65